Nicht für den Austausch

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Breslau
(Direktor: Prof. Dr. Blotevogel)

Beitrag zur Funktion des lymphatischen Gewebes

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades in der Medizin
bei der Medizinischen Fakultät der
Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau

vorgelegt von

Gerhard Schudy
approb. Arzt

Breslau 1940

Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei, E. G. m. b. H., Breslau 1, Ursulinerstr. 1

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Breslau.

Referent: Prof. Dr. Blotevogel.

Dekan: Prof. Dr. Gottron.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus:

Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft
auf der sechsundvierzigsten Versammlung in Leipzig
vom 24. bis 27. August 1938.

Ergänzungsheft zum Anat. Anzeiger Bd. 87.

2. Herr Gerhard Schudy, Breslau (als Gast):

Beitrag zur Funktion des lymphatischen Gewebes[1]).

Mit 5 Abbildungen im Text.

Das Problem der Funktion des lymphatischen Gewebes stellt neben vielem anderem ein Teilproblem der Infektabwehr dar. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß bei den hierbei stattfindenden zellulären Vorgängen und bei der Bildung spezifischer Abwehrstoffe gewisse Wirkstoffe eine große Rolle spielen, die teils den Hormonen, teils den Vitaminen zugehören.

Unter diesen Substanzen kommt eine besondere Bedeutung der Ascorbinsäure zu, sind doch beim Skorbut die bakteriziden Kräfte des Blutes, die Immunkörperbildung und die Phagozytoseleistung der Zellen herabgesetzt, wodurch eine Resistenzverminderung gegen die verschiedensten Infekte zustandekommt. Umgekehrt hat man beobachten können, daß bei Intoxikationen ein starker Verbrauch an Ascorbinsäure stattfindet.

Da nun von morphologischer Seite ein Teil der Infektabwehr, speziell die Toxinabwehr in den lymphatischen Apparat verlegt wird, schien es angebracht, das lymphatische Gewebe bei derartigen Vorgängen histochemisch auf seinen Ascorbinsäuregehalt zu untersuchen. Als Modellbeispiel einer toxischen Belastung diente die Diphtherietoxinvergiftung am Meerschweinchen. Dies schien um so mehr angebracht, als es galt, zugleich den Ort des Vitamin C-Verbrauches bei der Diphtherie zu lokalisieren; denn es ist bekannt, daß im Gefolge der Diphtherie ein starkes Defizit im Vitamin C-Haushalt des Körpers eintritt, so daß man die Diphtherie geradezu eine toxische C-Avitaminose genannt hat.

Zuerst sei kurz der histochemische Vitamin C-Befund im normalen lymphatischen Gewebe beschrieben. In Lymphknoten und Milz finden sich feine Vitamin C-Granula hauptsächlich in den histiozytären Elementen, nämlich in den aktiven Reticulumzellen und in den Makrophagen der Reaktionszentren. Im Thymus sind die Reticulumzellen und in geringerem Maße die Hassall'schen Körperchen mit Vitamin C beladen.

Bei den eigenen Untersuchungen galt das Hauptaugenmerk den Veränderungen, die als akute Wirkung einer starken innerhalb 48 Stunden zum Tode führenden Toxindosis auftraten. Bei einer derart gewählten Dosis erfolgt unter dem Toxineinfluß ein ausge-

1) Inauguraldissertation Breslau 1939.

dehnter Lymphozytenzerfall sowohl im lymphatischen Grundgewebe wie in den Lymphfollikeln. Die zerfallenden Lymphozyten, die ehemaligen tingiblen Körper Flemmings, werden von Makrophagen aufgenommen, die sich dabei zu riesigen kugelförmigen Zellgebilden umgestalten.

Abb. 1 zeigt eine Zeichnung zweier derartiger Histiozyten aus dem Randwall eines Milzfollikels. Sie sind vollgepfropft mit Lymphozytentrümmern. Zwischen den Kernresten, die durch ihre Tropfenform verraten, daß sie der Chromatolyse anheimfallen, finden sich zahlreiche durch die Silbernitrat-Reaktion dargestellte Vitamin C-

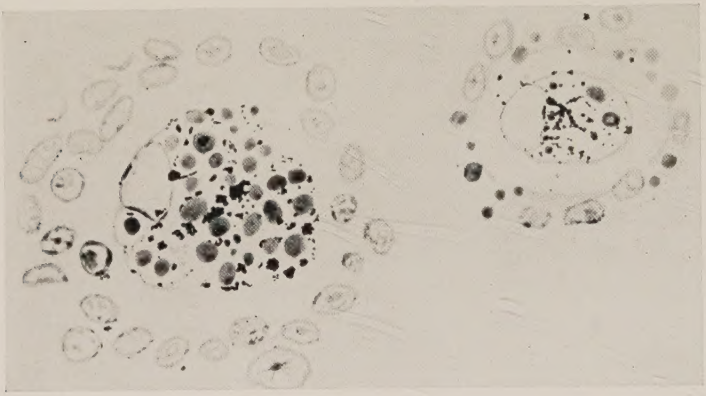

Abb. 1. Zwei mit Kerntrümmern und Vitamin C-Granula beladene Makrophagen aus dem Randwall eines Milzfollikels 24 Stunden nach Injektion von 5 D. l. m. Diphtherietoxin. In der Umgebung unbeladene Lymphozyten. (Zeichnung.)

Granula. Wie dem Bilde zu entnehmen ist, sind bei den kleineren Elementen die Vitamin C-Granula mehr in Kernnähe konzentriert im Gegensatz zu der vollkommen diffusen Lagerung bei den größeren Zellen, die schon eine beträchtliche Phagozytoseleistung hinter sich haben. Die Lymphozyten sind bei diesem Vorgange nicht mit Vitamin C beladen.

Prinzipiell dieselben Zellen finden sich in großer Menge in sämtlichen lymphatischen Organen. So wird erklärlich, daß bei der großen Ausdehnung, die das lymphatische Gewebe in seiner Gesamtheit im Körper besitzt, ein beträchtlicher Vitamin C-Verbrauch stattfinden muß. Hier sei gleich betont, daß diese gewaltigen mit Vitamin C beladenen Makrophagen nicht nur im Lymphfollikel oder, wie man annahm, als besondere Eigentümlichkeit des Reaktionszentrums zutage treten, sondern überall im lymphatischen Grund-

gewebe und vor allem auch in den Markssträngen der Lymphknoten entstehen.

Zwischen den Makrophagen des Reaktionszentrums und denen außerhalb desselben lassen sich an geeigneten Präparaten charakteristische Unterschiede feststellen, wie aus Abb. 2 zu ersehen ist. Sie stellt die Zeichnung eines Lymphfollikels aus einem Lymphknoten dar. Das ganze Reaktionszentrum ist dicht erfüllt von den oben geschilderten Makrophagen, aber ihre Vitamin C-Beladung ist gegenüber den außerhalb befindlichen wesentlich geringer und feinkörniger geworden, und die phagozytierten Kerntrümmer sind abgeblaßt und schlecht färbbar. Die am Rande des Reaktionszentrums liegenden Histiozyten und vor allem die noch im Lymphozytenwall selbst vorgefundenen zeigen dagegen das schon oben beschriebene Bild. Außerdem sind im Lymphozytenwall bei direkter Betrachtung im Mikroskop eben entstehende derartige Makrophagen zu erkennen.

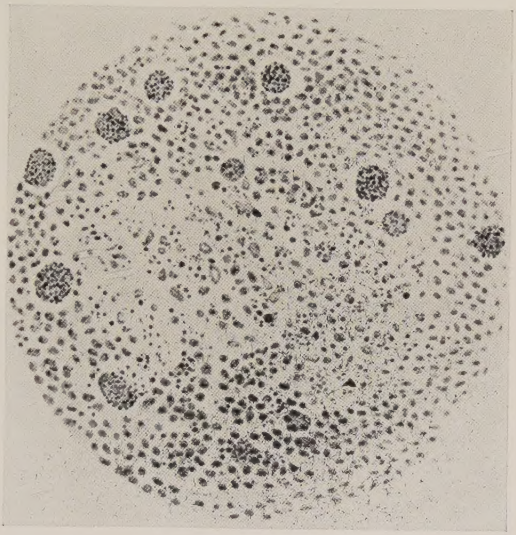

Abb. 2. Lymphfollikel aus einem Lymphknoten. Vitamin C-Befund und Färbbarkeit der phagozytierten Kerntrümmer nehmen nach dem Follikelzentrum hin ab. (Zeichnung.) Versuchsanordnung wie unter Abb. 1.

Die eigentliche Aufgabe dieser Makrophagen besteht in der intrazellulären Verdauung der phagozytierten Lymphozyten unter der Einwirkung des Vitamin C, das als Aktivator der proteolytischen Fermente vom Typus des Kathepsins dient. Dieser Verdauungsprozeß scheint im Zentrum eines Lymphfollikels zu beginnen und peripherwärts fortzuschreiten, wobei ein allmählicher Aufbrauch von Lymphozyten des Randwalles erfolgt. Lymphfollikel von Tieren, die unter der Toxineinwirkung lange genug am Leben geblieben sind, sehen daher wie ausgepinselt von Lymphozyten aus.

Die in den Abb. 1 und 2 gezeigten Veränderungen stellen sich bei hohen Toxindosen binnen 24 Stunden ein. Untersucht man nun, ebenfalls nach Injektion hoher Toxindosen, das lymphatische

Gewebe zu früherem Zeitpunkt, so ergeben sich in der Tat Anhaltspunkte dafür, daß der Prozeß der Histiozytenaktivierung zentral im Lymphfollikel einsetzt. Das veranschaulicht Abb. 3. Sie zeigt drei junge, mächtig mit Vitamin C beladene Freßzellen im Zentrum eines Lymphfollikels der Milz eines Tieres, das 5 Stunden nach Injektion

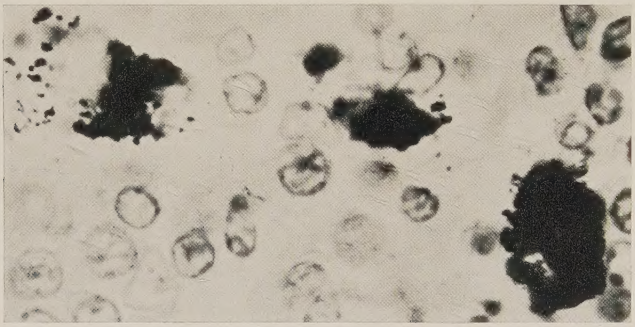

Abb. 3. Drei junge Histiocyten im Reaktionszentrum eines Milzfollikels 5 Stunden nach Injektion von 3 D. l. m. Das Vitamin C liegt in mächtigem kompakten Granulahaufen in Kernnähe. (Imm. 1, 3; Ok. 8.)

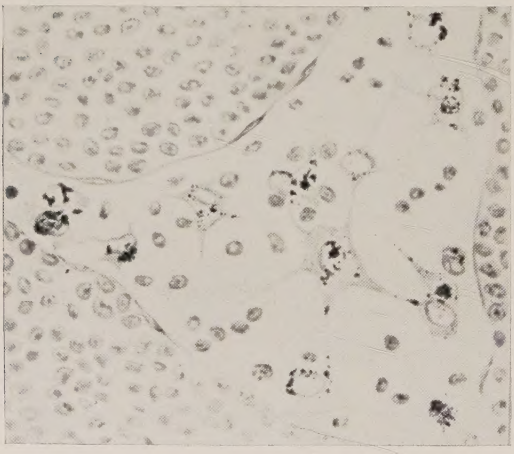

Abb. 4. Normaler Lymphknoten. Vitamin C-Beladung der histozytären Elemente eines normalen Lymphsinus. (Zeichnung.)

einer dreifachen Dosis letalis getötet wurde. Das Vitamin C liegt bei diesen Elementen, die in ihrem Inneren noch relativ wenig Kerntrümmer enthalten, dicht an einer Stelle der Zelle zusammengeballt. Vergleicht man damit die Bilder der oben gezeigten Makrophagen, so ergibt sich, daß offenbar mit dem Zunehmen der Phagozytose das vorhandene Quantum Ascorbinsäure über den ganzen Zelleib verteilt und aufgebraucht wird.

Welche Vorgänge spielen sich nun an den histiozytären Elementen der Lymphsinus während der Toxineinwirkung ab? Einleitend wurde bereits gesagt, daß schon im normalen Lymphknoten die Reticulumzellen der Lymphsinus ausgiebige Vitamin C-Beladung aufweisen

(Abb. 4). Die Zellen tragen das Vitamin C gewöhnlich in Form eines Granulahaufens in Kernnähe. Feine Körnchen erstrecken sich bisweilen in alle Ausläufer. Gerade jene Elemente sind mit Vitamin C beladen, die auch bei der vitalen Färbung stärkste Aktivität verraten.

Bei der Diphtherietoxinvergiftung nun findet sich ein sogenannter Sinuskatarrh. Zahlreiche Reticulumzellen lösen sich aus dem Zellverbande, werden zu freien Histiozyten und betätigen sich phagozytär. Sie sind samt und sonders mit Kerntrümmern und diffus verteiltem Vitamin C beladen (Abb. 5).

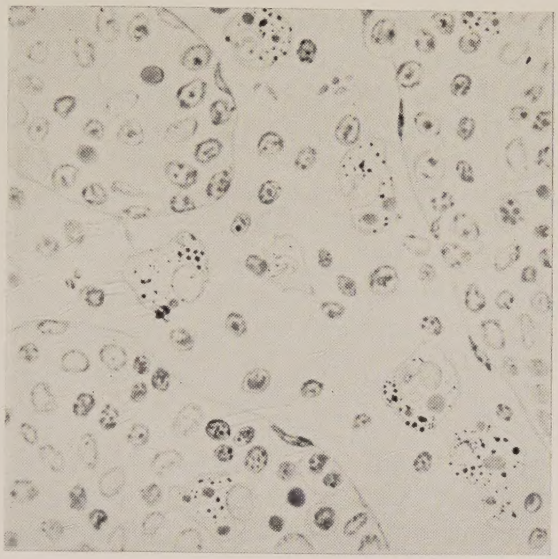

Abb. 5. Lymphknoten. Sinuskatarrh bei Diphtherie. Der Sinus ist erfüllt von Vitamin C-beladenen freien Histiozyten. (Zeichnung.)

Besondere Erwähnung verdient nun noch das Verhalten des Thymus. Charakteristischerweise spielen sich im Thymus unter der Toxineinwirkung ganz analoge Vorgänge ab wie im eigentlichen lymphatischen Gewebe. Aus den normalerweise spärlich beladenen Reticulumzellen entwickeln sich mächtige Phagozyten, die starke Beladung mit Kerntrümmern und Vitamin C aufweisen. Diese Phagozyten epithelialer Genese gleichen also in ihrem Arbeitschemismus vollständig den Makrophagen der eigentlichen lymphatischen Organe.

Ferner gibt es im Thymus noch echte bindegewebige Histiozyten, die schon Fulci und Hammar beschrieben haben. Sie enthalten einige phagozytierte Kerntrümmer und sind daher wie alle aktiven Histiozyten mit Vitamin C beladen. Daß es sich hier tatsächlich um echte bindegewebige Histiozyten handelt, kann aus ihrer typischen Lagebeziehung zu Kapillaren und kleinen Gefäßen erschlossen werden. — Die Lymphozyten zeigen unter diesen Versuchs-

bedingungen keine Vitamin C-Beladung. Gerade deshalb treten die phagozytär tätigen Zellen in dem dichten Lymphozytengewirr besonders klar hervor.

Auch an den Hassall'schen Körperchen, an denen bei der Diphtherietoxinvergiftung eine Vergrößerung, Verquellung und oft eine enorme Beladung mit Kerntrümmern zu sehen ist, läßt sich in diesen Fällen eine sehr starke Anreicherung mit Ascorbinsäure beobachten. Auch hier scheint dem Vitamin C eine Bedeutung für fermentative Umsetzungen zuzukommen.

Wie wichtig offenbar die Ascorbinsäure in diesem Zusammenhange für die Thymusfunktion ist, zeigt folgende Versuchsreihe. Die Diphtherietoxinvergiftung bei Vitamin C-arm, aber nicht Vitamin C-frei ernährten Meerschweinchen ergab, daß die Hassall'schen Körperchen und die aus dem Thymusreticulum entstehenden Histiozyten noch Vitamin C-Beladung aufwiesen, während Milz und Lymphknoten keinen Befund mehr ergaben. Das Vorfinden von Vitamin C zu einem Zeitpunkt, in dem die Vorräte in den eigentlichen lymphatischen Organen schon aufgebraucht sind, darf dafür gewertet werden, daß hier besonders wichtige Vorgänge sich abspielen, denn Sparmaßnahmen pflegen im Organismus gewöhnlich an den weniger wichtigen Stellen einzusetzen.

Hier sei bemerkt, daß die Nebennierenrinde, das Vitamin C-reichste Organ im normalen Organismus, bei der Diphtherietoxinvergiftung in allen erwähnten Versuchen nach 24 Stunden fast gänzlich frei von histochemisch nachweisbarem Vitamin C befunden wurde, und zwar auch dann, wenn während der Toxineinwirkung hohe Ascorbinsäuredosen (Redoxon) zur Verabreichung kamen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß im Verlaufe der Diphtherietoxinvergiftung der Ascorbinsäure eine große Bedeutung als Betriebsstoff für das lymphatische Gewebe zukommt. Der Toxinabwehr scheint ein planmäßiges Zusammenarbeiten von Reticulumzellen und Lymphozyten zugrunde zu liegen. Das gilt auch für den Thymus. Als Hauptverbrauchsort der Ascorbinsäure bei der Toxinabwehr ergaben sich die mit der fermentativen Aufarbeitung von geschädigten Lymphocyten betrauten Zellen.

Lebenslauf.

Am 12. 4. 1915 wurde ich in Rosenberg O/S. geboren als Sohn des Justizoberinspektors Friedrich Schudy und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Karkoska. Ich bin deutscher Reichsangehöriger und arischer Abstammung.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule wurde ich in die Sexta des Staatl. St. Matthiasgymnasiums zu Breslau aufgenommen, wo ich Ostern 1934 die Reifeprüfung ablegte. Nach einhalbjähriger Arbeitsdienstzeit wurde ich am 23. 10. 1934 an der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität immatrikuliert und bestand daselbst am 16. 9. 1939 das medizinische Staatsexamen, worauf ich die Bestallung als Arzt mit der Gültigkeit vom 16. 9. 1939 erhielt. Am 30. 8. 1939 wurde ich in die deutsche Wehrmacht einberufen, in der ich seit Dezember 1939 als Unterarzt d. R. tätig bin.

Vorliegende Arbeit „Beitrag zur Funktion des lymphatischen Gewebes" fertigte ich im klinischen Teil meines Studiums am Anatomischen Institut in Breslau (Direktor: Prof. Dr. Blotevogel) im Rahmen der Vitamin C-Arbeiten von Herrn Dr. Tonutti an. Herrn Prof. Dr. Blotevogel und Herrn Dr. Tonutti danke ich sehr für ihre Anregungen und ihr allzeit freundliches Entgegenkommen.

Gerhard Schudy.